

University of Groningen

## De rol van individuele vatbaarheid voor de negatieve gevolgen van ecstasygebruik

Wallinga, Alinde; Buwalda, Bauke

*Published in:*  
Neuropraxis

*DOI:*  
[10.1007/bf03089807](https://doi.org/10.1007/bf03089807)

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Wallinga, A., & Buwalda, B. (2010). De rol van individuele vatbaarheid voor de negatieve gevolgen van ecstasygebruik. *Neuropraxis*, 14(5), 138-142. <https://doi.org/10.1007/bf03089807>

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# De rol van individuele vatbaarheid voor de negatieve gevolgen van ecstasygebruik

ALINDE WALLINGA EN BAUKE BUWALDA

*Ecstasy is een zeer bekende illegale uitgaansdrug die wereldwijd wordt gebruikt door met name adolescenten en jongvolwassenen. Ecstasy wordt ook wel XTC, dansdrug, knuffeldrug of simpelweg 'E' genoemd. Het slikken van een ecstasypil veroorzaakt bij gebruikers een heel prettig, euforisch gevoel. Verder stimuleert het in hoge mate de beleving van muziek en gaat het leggen van sociale contacten veel gemakkelijker. Bovendien geeft het de gebruiker het gevoel over een overmaat aan energie te beschikken. Dat klinkt allemaal heel positief en ecstasy staat dan ook bij de gebruiker bekend als relatief veilig.*

Toch zien we met enige regelmaat in het nieuws enorme hoeveelheden in beslag genomen pillen wat de vraag naar ecstasy en tevens de illegaliteit van de productie van deze synthetische, aan amfetamine verwante drug benadrukt. Hoe terecht is het eigenlijk dat de productie van deze pillen verboden is? En welk gevaar schuilt er in het gebruik van ecstasy?

Toen ecstasy in de beginperiode op *danceparties* werd geïntroduceerd, waren er meldingen van slachtoffers door een plotseling sterk oplopende

lichaamstemperatuur. Deze hyperthermie leidde bij sommige mensen zelfs tot temperaturen boven de 42°C, met letale gevolgen. Vooral uit dierexperimenteel onderzoek naar de werkingsmechanismen van deze drug bleek dat er naast dit acute gevaar ook mogelijk langdurige hersenschade op kan treden. Ecstasy is mogelijk neurotoxisch voor een belangrijke neurotransmitter in de hersenen: serotonine (5-HT). Onderzoek heeft uitgewezen dat ecstasygebruik als mogelijk gevolg hiervan veranderingen in gedrag kan veroorzaken. Wanneer we de langdurige effecten van ecstasy in detail beschouwen, valt het op dat individuen sterk lijken te verschillen in de gevoeligheid voor de gevolgen van ecstasy. Sommige individuen lijken vatbaarder te zijn voor een verhoging van emotioneel gedrag of voor hersenschade dan anderen. Een aantal factoren, zowel extrin-

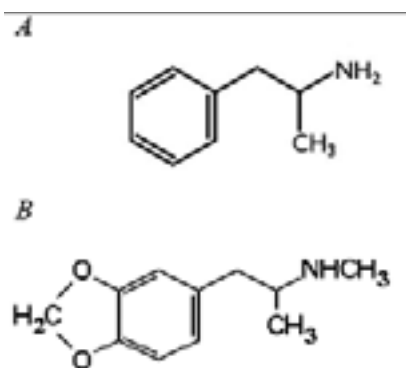
sieke (bijvoorbeeld omgevingstemperatuur of drugsgebruik in het verleden en co-gebruik van drugs als alcohol en cocaïne) als intrinsieke (persoonlijkheid, geslacht, metabolisme), zouden kunnen bijdragen aan individuele verschillen in vatbaarheid voor de negatieve gevolgen van ecstasy. In klinisch onderzoek is het vaak niet mogelijk om de bijdrage van de verschillende extrinsieke en intrinsieke factoren te scheiden. Dit in tegenstelling tot preklinisch onderzoek, waarbij alle extrinsieke factoren zijn te controleren en te standaardiseren. Dit aspect maakt dat dierexperimenteel onderzoek een essentiële bijdrage kan leveren aan het ontrafelen van de gevolgen van ecstasygebruik. Dit artikel licht het belang van individuele variatie in verschillende intrinsieke factoren voor de vatbaarheid voor langdurige consequenties van ecstasy nader toe.

## Neurobiologische en gedragsmatige veranderingen na MDMA bij proefdieren

De werkzame stof in ecstasy is  $\pm$ 3,4-methyleendioxymetamfetamine, afgekort als MDMA (figuur 1). MDMA stimuleert sterk de afgifte van monoamines in de hersenen. Vooral de afgifte van serotonine (5-HT) en dopamine (DA) nemen kort na het toedienen van MDMA sterk toe. Deze afgifte is verantwoordelijk voor de gedragsmatige

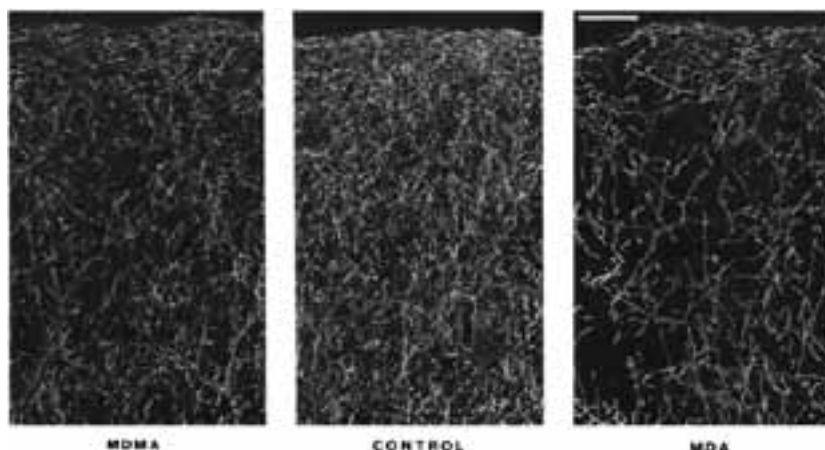
---

Mw.dr. A. Wallinga, neurobiologe, postdoctoraal onderzoeker Henry Wellcome Laboratories for Integrative Neuroscience and Endocrinology, University of Bristol, Dorothy Hodgkin Building Whitson Street, Bristol, BS1 3NY Verenigd Koninkrijk, alinde.wallinga@bristol.ac.uk; dr. B. Buwalda, uhd, vakgroep Gedragsfysiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Kerklaan 30, 9751 NN Haren.



**Figuur 1** Structuurformule van amfetamine (A) en MDMA (B).

en fysiologische effecten die ervaren en beschreven worden door gebruikers. Halverwege de jaren tachtig werd bij proefdieren aangetoond dat MDMA en andere, aan MDMA verwante, stoffen een langdurige en selectieve daling van 5-HT in de hersenen veroorzaakten (Ricaurte et al., 1985). Dit zou komen door beschadiging van serotonerge axonen terwijl de cellichamen van dit neurotransmittersysteem onaantast blijven. Al snel volgden meer dierstudies die aantoonde dat de langdurige afname van de 5-HT-concentratie in de hersenen samengaat met een sterke afname van de 5-HT-innervatie van de hersenen (figuur 2). Ook bleek dat de neurotoxiciteit van MDMA zich beperkt tot de axonen van het seroto-



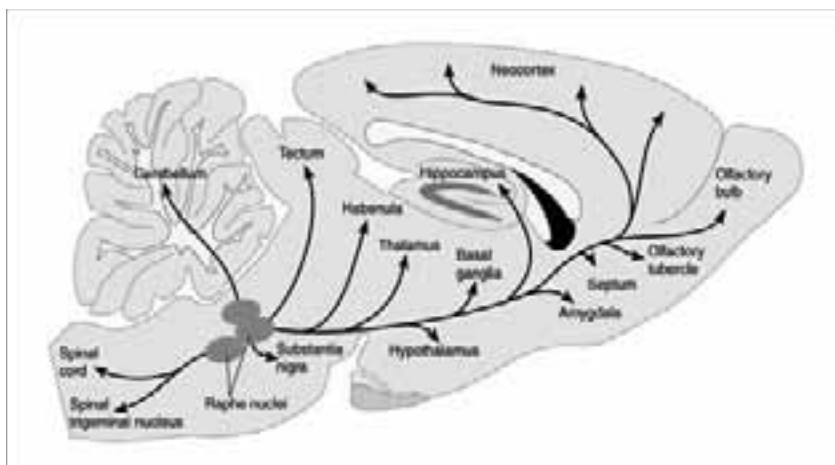
**Figuur 2** Serotonerge axonen, gevisualiseerd m.b.v. 5-HT immunocytochemie, in de frontale hersenschors van ratten 2 weken na 8 doseringen (20mg/kg) MDMA (links), MDA (rechts) en controlebehandeling met fysiologisch zout (midden). Er is een duidelijke afname in de bevezeling in dieren behandeld met MDA en MDMA. (uit: O'Hearn et al., 1988).

nerge systeem, en dat andere monoaminerge systemen zoals het dopaminerge en noradrenerge systeem niet worden aangetast.

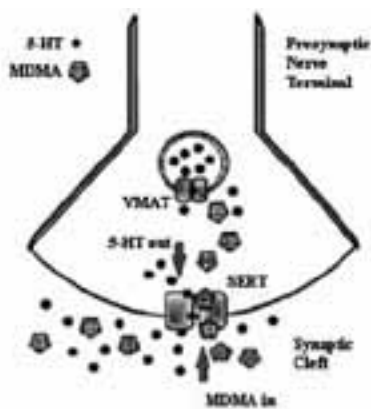
Het is bekend dat 5-HT-neurotransmissie een belangrijke rol speelt bij de regulatie van gedrag, bijvoorbeeld eetgedrag, stemming, slaap, seks, agressief gedrag en leren en geheugen. Het serotonerge systeem (figuur 3) innerveert vrijwel het gehele brein. Een tekort aan 5-HT wordt gekoppeld aan het remmen van eetlust, verhoogde impulsiviteit en gewelddadige agressie en ook stemmingsstoornissen zoals depressiviteit.

Een langdurige afname van 5-HT-functionaliteit door MDMA-gebruik zou dan ook verstrekken gevolgen kunnen hebben voor de (geestelijke) gezondheid van gebruikers. In diverse studies waarbij MDMA aan ratten werd toegediend, bleek echter dat er, ondanks de aantasting van het serotonerge systeem, geen duidelijke gedragsveranderingen waren.

Bij de onderzoeksgroep Gedragsfysiologie in Haren doen we veel onderzoek naar de rol van individuele variatie in agressief gedrag en de onderliggende verschillen in het serotonerge systeem (De Boer et al., 2005) bij ratten. Wij stelden de vraag of individuen verschillen in de vatbaarheid voor de neurotoxische en gedragsmatige gevolgen van ecstasy. Om deze vraag te beantwoorden hebben we onderzoek gedaan naar de effecten van MDMA-toediening op agressief gedrag in onze zogenaamde wildtype Groningen ratten. Deze ratten hebben voorouders die in het wild zijn gevangen. Ze worden al sinds lange tijd in ons laboratorium gekweekt en de mannelijke dieren worden getypeerd door een grote variatie in agressief gedrag; er zijn wildtype Groningen ratten die heel weinig tot geen agressie vertonen



**Figuur 3** Serotonerge innervatie van het rattenbrein.



**Figuur 4** 5-HT-zenuweindiging met serotonineheropnametransporter (SERT) en vesiculair monoaminetransporter (VMAT) als plaatsen waar MDMA de afgifte van 5-HT bewerkstelligt.

tegenover mannelijke soortgenoten als deze indringen op hun territorium en er zijn individuen die juist heel erg veel territoriale agressie tonen tegen indringers. Uit onderzoek bij deze ratten blijkt dat er *gemiddeld* genomen geen gedragsveranderingen waren na MDMA-toediening. Echter, wanneer er rekening werd gehouden met de initiële variatie in agressief gedrag bleek dat de laag-agressieve dieren na MDMA een langdurige verhoging van agressief gedrag vertoonden. De dieren die voor de MDMA-toediening middelmatig agressief of hoog agressief gedrag vertoonden lieten echter geen langdurige gedragsverandering zien op het niveau van agressiviteit. De individuele verschillen werden niet veroorzaakt door verschillen in hersenschade, aangezien de serotonerge neurotoxiciteit bij alle dieren even groot was. Het lijkt dus zo te zijn dat alleen weinig agressieve individuen het risico lopen na ecstasygebruik agressiever en impulsiever worden (Wallinga et al., 2009). Dit laatste wordt bevestigd door een studie onder ecstasygebruikers waarbij alleen een stijging van impulsiviteit werd gemeten bij mensen die initieel een lage mate van impulsiviteit/agressiviteit lieten zien (Reid et al., 2007).

### Werkingsmechanisme van ecstasy

Algemeen wordt aangenomen dat ecstasy zijn werking heeft via de zogenaamde serotonineheropnametransporters (SERT). Door aan de axonale SERT te binden voorkomt MDMA niet alleen de heropname van 5-HT in de cel, het keert de werking van de SERT ook om: er wordt nu 5-HT via deze transporters de cel uitgepompt (Rudnick et al., 1992). Omdat een soortgelijke transporter ook in de vesicula zit in de axonale uiteindes waarin 5-HT ligt opgeslagen, wordt 5-HT ook uit deze opslag gepompt. Door deze werking wordt dus erg veel 5-HT afgegeven in de hersenen (zie figuur 4). SSRI's (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), die de werking van de SERT blokkeren, remmen de afgifte van 5-HT na MDMA. Ze blijken ook de beschadigende werking van MDMA op de serotonerge vezels te kunnen tegenhouden. Wat het mechanisme is achter deze bescherming is op dit moment nog niet bekend. Wij hebben in een experiment specifiek gekeken naar de rol van SERT in de neurotoxische potentie van MDMA. We hebben MDMA toegediend aan ratten waarbij de SERT producerende genen geheel afwezig waren (homozygote SERT knock-outs). Het bleek dat homozygote SERT knock-outs inderdaad geheel beschermd waren tegen de MDMA gerelateerde vermindering van 5-HT-innervatie van de hersenen (Wallinga et al., aangeboden).

### Neurotoxiciteit van ecstasy

Hoewel het bekend is via welk mechanisme ecstasy het serotonerge axon binnenkomt, is het niet bekend of het serotonerge neuron daadwerkelijk stukgaat. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat de serotonerge innervatie van hersengebieden door vezels sterk gereduceerd wordt na MDMA-toediening. We weten ook

dat deze afname erg lang aan kan houden bij met MDMA behandelde ratten. Een onderzoek bij apen spreekt zelfs over een jarenlange afname van de 5-HT-innervatie (Hatzidimitriou et al., 1999). Serotonerge cellichamen in de Raphe nucleï worden echter niet aangetast. In die zin kan dus niet worden gesproken van een cytotoxisch effect van ecstasy. Omdat de visualisatie van 5-HT-axonen gebeurt met immunocytochemische technieken waarbij 5-HT wordt aangetoond met behulp van antilichamen, is het theoretisch mogelijk dat de axonen er nog wel zijn maar dat ze leeg zijn. En dit zou betekenen dat herstel mogelijk is. Er zijn echter indirecte aanwijzingen dat er wél sprake is van schade aan serotonerge neuronen. Een van de indicaties is de aanwezigheid van geactiveerde microglia-cellen in gebieden met veel serotonerge vezels. Deze microglia-cellen spelen een rol bij het opruimen van cellulaire afbraakproducten. Dit zou dus een aanwijzing kunnen zijn dat de vezels stuk zijn gegaan, maar een hard bewijs voor werkelijke afbraak van axonen moet nog steeds geleverd worden.

Voor de verklaring van de oorzaak van een werkelijke structurele beschadiging van 5-HT-axonen door MDMA circuleren momenteel twee theorieën. Er heerst een eenduidige mening dat de uiteindelijke schade aan de 5-HT-vezels wordt veroorzaakt door de productie van vrije radicalen. Deze reactieve zuurstofradicalen kunnen structurele cellulaire beschadigingen induceren door oxidatie van DNA, lipide membranen, aminozuren, etcetera.

Volgens de monoamine-oxydase-hypothese die is gelanceerd door Sprague et al. (1998) zou selectief schade aan het serotonerge systeem veroorzaakt worden door de opname van de in grote hoeveelheden afgegeven DA in 5-HT-zenuweindigingen. In de serotonerge zenuwuiteinden zou DA

vervolgens worden afgebroken door het enzym monoamino-oxydase B (MAO-B). Deze deaminatie kan de productie van waterstofperoxide stimuleren waardoor structurele schade kan worden veroorzaakt aan 5-HT-zenuweindigingen.

Een andere hypothese gaat uit van een toxische rol van de metabolieten van MDMA. Metabolieten van MDMA, bijvoorbeeld MDA, worden vooral in de lever geproduceerd bij de afbraak van MDMA. Deze mogelijke route tot de inductie van vrijeradicaalvorming werd geopperd toen bleek dat MDMA, indien het in de hersenen werd toegediend, wel de 5-HT-afgifte stimuleerde maar geen neurotoxische schade veroorzaakte (Esteban et al., 2001).

Er waren twee aspecten die bij deze uitleg van belang waren: ten eerste kon de MDMA die in minuscule hoeveelheden in de hersenen was toegediend niet door de lever gemetaboliseerd worden. De afwezigheid van serotonerge schade zou er daarom op kunnen duiden dat de metabolieten een belangrijke, misschien zelfs cruciale rol spelen bij de neurotoxische effecten van ecstasy.

Een ander belangrijk punt in deze studie was dat de lichaamstemperatuur niet verhoogd werd door MDMA als het in de hersenen werd toegediend. Dit in tegenstelling tot perifeer toegediend MDMA. De verhoging van de lichaamstemperatuur na ecstasy is namelijk, zo bleek uit eerdere studies (Malberg et al., 1998), een cruciale factor voor het ontstaan van de neurotoxische effecten van MDMA. Als de lichaamstemperatuur niet verhoogd wordt door MDMA, zoals gebeurt bij een relatief lage omgevingstemperatuur (<17°C), treedt er geen schade op aan het 5-HT-systeem. Echter, bij een hogere omgevingstemperatuur (hoger dan 24°C) wordt de lichaamstemperatuur van ratten wel verhoogd door MDMA en is er wel serotonerge scha-

de. Wij hebben een experiment gedaan waarbij we door middel van het verhogen van de omgevingstemperatuur een hyperthermie induceerden in ratten die gelijk was aan de hyperthermie die bereikt werd na perifere toediening.

Onder deze omstandigheden blijkt MDMA wel degelijk schade te veroorzaken aan het 5-HT-systeem. In het hersenweefsel vonden we echter ook lage concentraties van metabolieten van MDMA. Mogelijkerwijs is de serotonerge schade ontstaan door een combinatie van de hyperthermie en de aanwezigheid van metabolieten van MDMA in de hersenen.

### **Variatie in MDMA-geïnduceerde schade**

Een opvallend fenomeen is dat ecstasytoediening bij muizen in tegenstelling tot bijvoorbeeld bij mensen, apen en ratten schade aan het dopaminerge systeem veroorzaakt. De oorzaak van dit verschil is tot nu toe niet bekend.

Voor ons onderzoek naar het effect van initiële verschillen in de dopaminerge en serotonerge hersensystemen op de MDMA gerelateerde schade bij muizen hebben we gebruikgemaakt van twee muizenlijnen die initieel verschillen in hun dopaminerge en serotonerge neurotransmissie. Uit ons onderzoek komt duidelijk naar voren dat deze verschillen geen verschil in dopaminerge schade veroorzaakten, zowel op de korte als lange termijn. We vonden echter wel een verschil in de serotonerge schade tussen beide muizenlijnen op de lange termijn. Het gevonden verschil tussen beide lijnen zou kunnen worden veroorzaakt doordat beide muizenlijnen een andere manier van herstel van het brein laten zien (Wallinga et al., 2009).

Ook hebben we bestudeerd of mannelijke en vrouwelijke ratten verschillen in hun gevoeligheid voor de neurotoxische effecten van MDMA. Het blijkt

dat mannelijke dieren veel sneller een hypertherme respons ontwikkelen op de toediening van MDMA en daarom, als daar niet voor gecorrigeerd wordt, ook meer schade oplopen door MDMA. Worden dieren echter gematched op de fysiologische temperatuurrepons ten gevolge van MDMA, dan blijkt dat vrouwelijke dieren meer serotonerge schade krijgen van MDMA. Een complexe boodschap dus aangaande seksverschillen in de gevoeligheid voor verlaging van 5-HT-spiegels na ecstasy.

### **Conclusie**

Het is duidelijk dat er uit de experimenten met proefdieren naar de gevolgen van ecstasy op hersenen en gedrag inderdaad alarmerende geluiden naar voren komen. Het gevaar van een acute, letale hyperthermie is aanwezig, net als het risico op gedragsveranderingen en mogelijk hersenschade. Ons onderzoek laat duidelijk zien dat individuen kunnen verschillen in de vatbaarheid voor de gedragsmatige veranderingen en hersenschade. Deze verschillen worden veroorzaakt door intrinsieke factoren zoals genetische make-up, geslacht en persoonlijkheid en ook extrinsieke factoren als omgevingstemperatuur.

Natuurlijk moet er voorzichtig worden omgegaan met de interpretatie van resultaten die zijn verkregen bij proefdieren voor de gevolgen van ecstasygebruik bij de mens. Zo worden er in het dierexperimentele onderzoek vaak relatief hoge doseringen gebruikt. Toch zijn er voldoende aanwijzingen uit recent gedragsonderzoek bij mensen maar vooral ook uit *neuro-imaging*-studies die aanleiding zouden moeten zijn om toch uiterst voorzichtig te zijn met het slikken van een pil die slechts een aantal uren een positief gevoel geeft. De gevolgen op de langere termijn zouden deze kortdurende euforie eenvoudig teniet kunnen doen.



## Literatuur

- Boer, S.F. de, Koolhaas, J.M. (2005). 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *European Journal of Pharmacology*, 526,1-3, 125-139.
- Esteban, B., O'Shea, E., Camarero, J., Sanchez, V., Green, A.R. & Colado, M.I. (2001). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine induces monoamine release, but not toxicity, when administered centrally at a concentration occurring following a peripherally injected neurotoxic dose. *Psychopharmacology (Berl)*, 154,3, 251-260.
- Hatzidimitriou, G., McCann, U.D. & Ricaurte, G.A. (1999). Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *Journal of Neuroscience*, 19,12, 5096-5107.
- Malberg, J.E., Seiden, L.S. (1998). Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat. *Journal of Neuroscience*, 18,13, 5086-5094.
- Morley, K.C., Gallate, J.E., Hunt, G.E., Mallet, P.E. & McGregor, I.S. (2001). Increased anxiety and impaired memory in rats 3 months after administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *European Journal of Pharmacology*, 433,1, 91-99.
- Reid, L.W., Elifson, K.W., Sterk, C.E. (2007). Hug drug or thug drug? Ecstasy use and aggressive behavior. *Violence and Victims*, 22,1, 104-119.
- Ricaurte, G., Bryan, G., Strauss, L., Seiden, L. & Schuster, C. (1985). Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science*, 229,4717, 986-988.
- Rudnick, G. & Wall, S.C. (1992). The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89,5, 1817-1821.
- Sprague, J.E., Everman, S.L. & Nichols, D.E. (1998). An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology*, 19, 3, 427-441.
- Wallinga, A.E., Voorde, A.M. ten, Boer, S.F. de, Koolhaas, J.M. & Buwalda, B. (2009). MDMA-induced serotonergic neurotoxicity enhances aggressiveness in low- but not high-aggressive rats. *European Journal of Pharmacology*, 618,1-3, 22-27.
- Wallinga, A.E., Boer, S.F. de, Granneman, R.A., Koolhaas, J.M. & Buwalda, B. (2009). Long-term neurobiological consequences of ecstasy: a role for pre-existing trait-like differences in brain monoaminergic functioning? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94,2, 227-233.